Ministère des Enseignements Secondaire, Supérieur et de la Recherche Scientifique

République du Mali
Un Peuple – Un – But – Une Foi

Université de Bamako

Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'OdontoStomatologie (FMPOS)

Année universitaire 2008-2009

Thèse

ETUDE DE STABILITE DES COMPRIMES SOUS BLISTER DE L'UMPP:

Cas du paracétamol et du chloramphénicol

Présentée et soutenue publiquement le 04 / 02 / 2009
devant la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie

Par : M. Nouhoum TOGOLA

Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie (Diplôme d'Etat)

Jury

Président : **Pr. Gaoussou KANOUTE**

Membres : **Pr. Abacar MAIGA**
Dr. Saïbou MAIGA

Directeur de thèse : **Pr. Alou Amadou KEITA**

ACRONYMES

AAS : Acide acétyle salicylique

AVK : Anti-vitamine k

CP : Comprimé

ºC : degré celcius

DCI : Dénomination Commune Internationale

DG : Directeur Général

DGA : Directeur Général Adjoint

EPIC : Etablissement Public à Caractère Industriel et Commercial

$FeCl_3$: Tri chlorure de fer

g : gramme

g/L : gramme par litre

h : Heurs

HCl : Acide chlorhydrique

IM : Intramusculaire

IV : Intraveineuse

LNS : Laboratoire National de la Santé

ME : Médicament Essentiel

MEG : Médicament Essentiel Générique

mL : millilitre

mm : millimètre

mn : minute

N : normalité

Na Cl : chlorure de sodium

NaOH : hydroxyde de sodium

nm : nanomètre

% : pourcentage

OMP : Office Malienne de Pharmacie

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Principe Actif

PPN : Politique Pharmaceutique Nationale

PVC : Polychlorure de vinyle

PCS : Pharmacopée Chinoise Standardisée

BP : Pharmacopée Britannique

S : seconde

SC : Sous-cutanée

UMPP : Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques

USP : United States Pharmacopeia

UV : Ultra-Violet

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION:

Un des facteurs importants pour résoudre les problèmes actuels de santé dans les pays en développement est la possibilité pour ces pays de s'approvisionner ou de fabriquer des médicaments essentiels en DCI au moindre coût qui correspondent aux besoins de chaque pays. C'est dans ce souci qu'il est important de noter le rôle joué par l'UMPP, la première grande industrie pharmaceutique du pays qui déploie des efforts considérables pour produire des médicaments essentiels à moindre coût.

Cependant, le choix et la qualité du conditionnement sont essentiels pour le coût et l'efficacité en général du produit. Le conditionnement est un paramètre important dans les garanties de qualité du produit, il joue un rôle de protection, de conservation du produit durant sa durée de validité. Il comporte également l'étiquetage qui permet d'identifier et d'avoir d'amples informations sur le produit. Un choix approprié du conditionnement, un composant du médicament, peut contribuer à réduire le coût du produit.

Par ailleurs pour atteindre l'objectif fixé par la politique nationale de la santé, qui est de rendre accessible, géographiquement, physiquement et financièrement à la population des médicaments essentiels de qualité la politique pharmaceutique nationale autorise :

-La distribution et la vente des médicaments essentiels en conditionnement hospitalier confiée aux secteurs public et communautaire,

-La distribution et la vente des médicaments essentiels sous blister confiée aux secteurs privé **[5].**

Il convient également de noter que la promotion de la production locale des médicaments de qualité et économiquement rentable est une des orientations

principales de la PPN du Mali. Pour promouvoir la production locale des médicaments de qualité, l'UMPP s'est engagé dans une politique de changement de conditionnement. En effet M. Mamadou Samaké a travaillé sur la problématique d'un changement de conditionnement pilulier en blister, cas du métronidazole et du chloramphénicol au niveau de l'UMPP en **2006**. Effectivement selon M. Samaké le passage du pilulier en blister a apporté une réduction (sur le coût total de production) de 15,22% pour le métronidazole et 19,42% pour le chloramphénicol dont le conditionnement pilulier représente 62,26% contre 47,04% pour le blister dans la production du métronidazole et 43,60% contre 24,18% dans la production du chloramphénicol. Ainsi l'UMPP a élargi le conditionnement blister à d'autres produits ; tels que le paracétamol et l'aspirine. Mais il ressortait dans les conclusions selon la même étude que les produits soumis à un test de vieillissement accéléré réalisé sur une étuve au sein de l'UMPP ne sont plus conformes aux normes standard de la pharmacopée chinoise.

Notre approche a pour but de réaliser une étude comparative de test de vieillissement accéléré menée simultanément au niveau de l'UMPP et LNS, pour vérifier les garanties de stabilité des comprimés de paracétamol et de chloramphénicol offertes par le conditionnement blister.

OBJECTIFS

1-Objectif général

Contribuer à l'évaluation de la stabilité des comprimés sous blister de l'UMPP en général ; de paracétamol et de chloramphénicol en particulier.

2-Objectifs Spécifiques

-Mettre au point des paramètres de l'étude de stabilité au sein de l'UMPP.
-Mener des tests de stabilité au niveau de l'UMPP et LNS sur des échantillons prélevés sur les mêmes lots de fabrication de paracétamol et de chloramphénicol
-Comparer les résultats de ces tests.

II- GENERALITES

A.QUALITE DU MEDICAMENT ESSENTIEL GENERIQUE.

1. Médicament essentiel générique.

1-1 Quelques définitions :

Le principe du médicament essentiel a été adopté par l'Organisation Mondiale de la Santé dans les années soixante-dix pour répondre aux incertitudes d'approvisionnement des pays en développement **[7]**. Le médicament essentiel représente à la fois un concept thérapeutique (médicament possédant un rapport bénéfice /risque optimal, c'est-à-dire pouvant être utiliser dans de bonnes conditions de sécurité avec un risque modéré et connu d'apparition d'effets secondaires) et économique en termes de santé publique.

La liste des M.E, régulièrement reévaluée par l'OMS, est une liste modèle destinée à aider les pays à identifier leurs propres priorités et à faire leur propre sélection. Une liste de M.E doit pouvoir régler la plupart (80 à 90%) des problèmes de santé qui nécessitent un traitement dans une population dans des conditions normales **[3].**

Le médicament essentiel, est un produit à visée curative ou préventive possédant une efficacité scientifiquement prouvée et choisi pour soigner ou prévenir les affections les plus courantes d'une région ou d'un pays **[7].**

Avec une toxicité minimale ou nulle, le M .E est le plus souvent présenté sous un nom générique c'est-à-dire sous le nom désignant le principe actif ou sa DCI qui est la même et unique dans tous les pays **[3].**

Définition du médicament générique :

Un médicament générique est une copie d'un médicament original rendu possible par la chute du brevet initial dans le domaine public à la fin de la période légale de protection **[14].**

1-2 **Quelques directives applicables aux choix des médicaments essentiels**

- Dans chaque pays le choix des médicaments essentiels doit être confié à une commission locale, réunissant des personnes compétentes dans le domaine de la médecine clinique, de la pharmacologie et de la pharmacie, ainsi que des agents de santé des catégories appelées à utiliser les médicaments.
- Les médicaments essentiels doivent permettre la couverture la plus large possible de la population visée.
- Le choix se portera uniquement sur des médicaments dont l'efficacité et l'innocuité sont attestées par des observations scientifiques sûres.
- Chaque médicament choisi doit exister sous une forme qui permettre de garantir sa qualité, sa biodisponibilité et sa stabilité dans les conditions locales prévues **[7].**

1-3 Le prix du médicament essentiel:

Le mode de calcul du prix du médicament essentiel générique est très différent de celui de la spécialité. La principale différence tient au fait que le médicament essentiel générique destiné aux pays en développement ne supporte ni les frais de recherche et de développement, ni les frais de marketing et de promotion [14].

Compte tenu du fait que les structures fabricant les médicaments essentiels génériques sont souvent petites, ce qui génère des frais généraux réduits, le prix de revient industriel devient donc la principale composante du coût du médicament essentiel générique.

Le coût de la matière première représente 30 à 45%, et le coût de la main d'œuvre entre 10 et 15%. Le faible coût de main d'œuvre de certains pays n'est donc pas suffisant pour expliquer des variations de prix très importantes.

2- Qualité – Sécurité – Efficacité :

Ces trois critères peuvent difficilement être dissociées et expriment la qualité au sens large du terme des médicaments comme le prévoit ICH (International convention of Harmonisation) **[14].**

La qualité dépend, entre autres :

- des matières premières : principes actifs, excipients ;
- de la fabrication ;
- du conditionnement ;
- de la validation des procédures analytiques ;
- de la stabilité.

La sécurité ou innocuité est déterminée par les études :

- de pharmacocinétique ;
- de toxicologique ;
- de carcinogenèse ;
- de tératogenèse.

L'efficacité est démontrée par les essais cliniques en général concernant le M.E.G, ces trois notions doivent être appréhendées d'une façon spécifique. Par exemple, la molécule active qui le compose étant connue, l'activité thérapeutique l'est également, ce qui dispense des études in vitro. Seule la bioéquivalence doit être démontrée. De même pour une matière première identifiée avec un profil d'impuretés et de produits de dégradation connus, la sécurité est un paramètre disponible dans la littérature. Enfin, concernant les études de stabilité, celles- ci dépendent de nombreux facteurs intrinsèques et extrinsèques au médicament et il faut leur accorder une attention toute particulière. Par conséquent, pour les médicaments essentiels génériques, ces trois notions de qualité, sécurité et efficacité sont couvertes par l'étude de la qualité des matières premières, de la stabilité et de la bioéquivalence.

2-1 Qualité des matières premières :

On entend par matières premières :

- ❖ Les matières premières proprement dites à l'intérieur desquelles il faut distinguer les principes actifs et les excipients.
- ❖ Les matières premières accessoires, intermédiaires de fabrication (fluides pulseurs, propulseurs), les articles de conditionnement primaire.

Le principe actif :

C'est le pivot du médicament ; cependant pour un médicament générique il prend encore plus de relief. La quasi- totalité des médicaments essentiels est disponible sous forme de génériques, ce qui implique que les principes actifs soit tombé dans le domaine public. De ce fait, les matières premières sont également multi- sources mais pas forcément interchangeables. Il est important d'avoir à l'esprit que le coût de la matière première peut varier dans de proportions énormes et cela en fonction de différents paramètres :

- le coût de la main d'œuvre ;
- la taille et la stratégie commerciale du fabricant ;
- la qualité et particulièrement la pureté du produit.

Ce dernier paramètre est d'une importance considérable sur le plan de la santé publique **[1]**.

2-1-1 Caractéristiques physiques de la matière première ayant des conséquences sur la biodisponibilité du produit fini :

-Polymorphisme et pseudo- polymorphisme:

Le polymorphisme peut être défini comme la capacité des substances à exister à l'état solide sous différentes formes cristallines ou amorphes.

Le nom de pseudo- polymorphisme est donné, par analogie, aux états cristallins solvatés ou hydratés de la molécule **[14].**

Il est clairement établi qu'il existe une corrélation entre le polymorphisme du principe actif et la biodisponibilité du produit fini (cas de l'ampicilline) **[14].** Des effets toxiques peuvent également être liés au polymorphisme, c'est le cas du Mebendazole par exemple **[14].**

Le polymorphisme possède de plus la caractéristique de se transformer sous l'influence de différents paramètres ou événements comme la mise en solution ou suite à des effets mécaniques comme le broyage ou la compression. De même les conditions climatiques de stockage peuvent influer **[14].**

- Taille des particules

Ce paramètre exerce une influence sur la biodisponibilité ; seulement dans le cas ou la vitesse de dissolution est plus lente que la vitesse de résorption (c'est le cas de la tétracycline et de la norfloxacine). Il est à noter que ce paramètre est souvent associé au polymorphisme. Enfin, la taille des particules mais aussi leur distribution ont également des incidences sur la fabrication et en particulier au niveau de la compression **[1]**.

-Morphologie du cristal

Les défauts du cristal ainsi que la face cristallisée préférentiellement peuvent conférer des vitesses de dissolution différentes (aspirine, paracétamol).

2-1-2 Caractéristiques des matières premières ayant une incidence sur la stabilité.

La stabilité des préparations pharmaceutiques dépend à la foi des conditions de leur stockage (température, humidité et lumière) et des caractéristiques intrinsèques du produit. La qualité de la matière première occupe une place non négligeable dans la stabilité des produits pharmaceutiques.

- Les excipients

C'est une substance inactive par elle-même qui contribue à la mise en forme du médicament, facilite son administration et peut concourir à la manifestation de

son activité. Il assure parfois la stabilité et la bonne conservation du principe actif. Il doit avoir les qualités suivantes **[2]** :

- une inertie vis-à-vis du principe actif ;
- une inertie vis-à-vis des matériaux de conditionnement ;
- une inertie vis-à-vis de l'organisme.

-Les récipients :

Le récipient pour usage pharmaceutique est un article qui contient ou qui est destiné à contenir un produit, et qui est ou peut être en contact direct avec celui-ci. La fermeture fait partie du récipient **[8].**

2-3 Les matériaux de conditionnements :

2-3-1 Blister :

C'est une association de métal et de matière plastique utilisé pour le conditionnement primaire des comprimés. Le blister utilisé à l'UMPP est une association d'aluminium (épaisseur de 20 microns) et de polychlorure de vinyle (épaisseur de 250 microns).

2-3-2 Verre :

Le verre apporte généralement une certaine sécurité d'inertie bien qu'en milieu alcalin, il a aussi pour avantages sa dureté, sa transparence et sa stabilité. Son nettoyage est facile à exécuter et sa propreté facile à contrôler **[4].**

2-3-3 Les matières plastiques :

Les matières plastiques sont des polymères de nature organique. Ce sont des matériaux relativement légers, résistants aux chocs voir incassables. Leur légèreté a permis d'obtenir des frais de transport faibles et amoindris. Cela explique leur extraordinaire diffusion à travers le monde.

Problèmes Eventuels

Le verre a l'inconvénient d'être fragile, dense et encombrant. Le réseau vitreux se dégrade. Par contre, les récipients en plastique présentent des inconvénients dus aux interactions contenant- contenu observées principalement avec des contenus liquides.

Cependant, un fort taux d'humidité relative existant dans les pays des zones intertropicales peut aussi favoriser les interactions entre les poudres et les parois des contenants.

Il existe deux types d'interactions :

- Migration et fixation du contenu sur le matériau plastique via des mécanismes d'absorption, modifiant ainsi la stabilité du produit ainsi que sa concentration et altérant éventuellement le matériau plastique.
- Relargage de constituants du contenant vers le contenu modifiant ainsi la stabilité de la préparation pharmaceutique et qui pourraient déclencher des réactions d'intolérance ou des phénomènes toxiques.

L'exemple le plus connu est celui du chlorure de polyvinyle pour lequel on peut assister à une migration des nombreux adjuvants présents (antioxydants, stabilisants, plastifiants, colorants) [2, 14].

2-3 Etude de stabilité:

La stabilité d'un médicament peut être défini comme son aptitude à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et bios- pharmaceutiques dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de validité **[14].**

Les principes actifs des médicaments essentiels génériques étant des molécules connues (mécanisme de dégradation et stabilité du principe actif), il est dans la plupart des cas possible de limiter les études de stabilité au produit fini. La stabilité des préparations pharmaceutiques dépend des paramètres extrinsèques (température, humidité et lumière) et intrinsèques.

Parmi ces derniers, il faut différencier les facteurs liés aux matières premières, à la forme pharmaceutique et au conditionnement.

Il existe deux types d'études de stabilité :

● Les études de dégradation accélérée, destinées à augmenter la vitesse de dégradation chimique ou physique d'un médicament en le soumettant à des conditions de stockage extrêmes dans le cas du programme officiel des études de stabilité. Cette étude est basée sur des «Essais de vieillissement accéléré» qui doivent d'évaluer la «Souffrance» du médicament selon l'expression **D'ALBRAND** en le soumettant à des conditions de stockage extrêmes «condition de conservation agressives» **[1].**

● Les études de stabilité en temps réel : étude expérimentale des caractéristiques physiques, chimiques, biologiques et microbiologiques d'un médicament pendant sa durée de validité et d'utilisation prévue et au delà, dans des conditions de stockage prévues pour le marché auquel il est destiné **[14].**

On entend par modification importante de la stabilité :

● baisse de 5% de la teneur en principe actif par rapport à la valeur initiale, avec pour conséquence un sous dosage entraînant des résistances en cas de traitement antibiotique ;

● présence de tout produit de dégradation spécifiée en quantité supérieure par rapport aux spécifications (risque toxique ou d'inactivation) ;

● pH en dehors des valeurs spécifiées ;

● vitesse de dissolution de 12 comprimés ou capsules inférieure aux limites spécifiées avec conséquence un l'éventuelle diminution de la biodisponibilité,

● Spécifications relatives à l'apparence et aux propriétés physiques, non respectées **[1, 14].**

Les essais en conditions d'humidité relative élevée sont très intéressants pour les emballages semi-perméables car le risque de dégradation est beaucoup plus élevé.

Les études de stabilité sont donc un paramètre capital à prendre en compte lors des approvisionnements en médicaments et cela pour trois raisons principales [14]:

- ❖ Les conditions climatiques des pays en développement sont très différentes de celles des pays européens qui servent généralement de base pour les référentiels d'études.
- ❖ Les conséquences d'une mauvaise stabilité sont graves en termes d'inactivité ou de toxicité.
- ❖ La stabilité ne peut pas être évaluée par un contrôle qualité du produit fini à la réception.

3 - Méthodes générales d'analyse :

3-1-Examen visuel :

Retirez au moins 20 comprimés de leur conditionnement et examinez-les visuellement. Ils ne doivent pas être endommagés ; la surface doit être lisse et généralement de couleur uniforme. Une instabilité physique peut se manifester par les signes suivants :

- présence de quantités successives de poudre et/ou de fragments de comprimés au fond des alvéoles du blister (provenant de comprimés érodés, écrasés ou brisés) ;
- fissures, décalottage ou laminage de la surface ou de l'enrobage, coloration anormale,
- gonflement des alvéoles.

3-2-Essais d'uniformité de masse :

Pesez individuellement 20 comprimés prélevés au hasard et déterminez la masse moyenne. La masse individuelle de 2 ou plus de 20 comprimés peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que celui qui est indiqué dans le tableau 1, mais la masse d'aucun comprimés ne peut s'écarte de plus du double de ce pourcentage **[6].**

Tableau 1: Limite du poids moyen

Forme pharmaceutique	Masse moyenne	Ecart limite en pourcentage de la masse moyenne
Comprimés	Inférieure à 0,3g	Plus ou moins 7,5
Comprimés	Supérieure à 0,3g	Plus ou moins 5

Notons que cet essai est très important, car il détermine la prise d'essai. Une mesure imprécise influencerait les résultats obtenus.

3-3-Essai de Désagrégation :

La partie principale de l'appareillage est constituée par un assemblage rigide supportant 6 tubes cylindriques de verres. Chacun de ces tubes est pourvu d'un disque cylindrique (20,7 plus ou moins 0.15 mm de diamètre). Chaque disque est percé de part en part de 5 trous de 2mm de diamètre. Les tubes sont maintenus verticaux par deux plaques, séparés et superposées, de matière plastique et transparente de 90mm de diamètre et de 6mm d'épaisseur, percées chacune de 6 trous équidistants du centre de la plaque.

Sous la plaque inférieure est fixée une toile métallique en fils d'acier inoxydable de 0,635mm de diamètre et en mailles de 2,00mm. Les plaques sont maintenues en place à une distance de 77,5mm par des tiges métalliques verticales situées à la périphérie ; la plaque supérieure porte également fixée en son centre, une tige métallique qui permet de relier cet assemblage à un dispositif mécanique destiné à assurer un mouvement vertical, alternatif et régulier.

L'appareil est placé de préférence dans un vase cylindrique d'un litre, ou dans tout autre récipient convenable. Un dispositif adéquat permettant de maintenir la température de l'ensemble de 36°C à 38°C.

Cet essai est destiné à déterminer la plus ou moins grande aptitude des comprimés, en milieu liquide dans le temps prescrit.

En utilisant l'appareil dans les conditions expérimentales décrites, la désagrégation est considérée comme atteinte lorsqu'il n' y a plus de résidu sur la grille **[10].**

Mode opératoire :

Dans chacun des 6 tubes, introduisez un comprimé, puis un disque s'il est prescrit ; placez l'assemblage dans le vase cylindrique contenant le milieu liquide indiqué. Faites fonctionner l'appareil pendant le temps prescrit. On détermine le temps exact que mettra la totalité des comprimés prescrit pour passer à travers les mailles du tamis à l'aide d'un chronomètre. L'essai est satisfaisant si tous les échantillons sont désagrégés **[8,10].**

3-4-Essai de dissolution :

Cet essai est destiné à déterminer la vitesse de dissolution des principes actifs de formes solides telles que les comprimés ou les capsules.

Les informations suivantes sont données pour chaque préparation qui est soumise à l'essai :

- l'appareil à utiliser
- la composition et le volume du milieu de dissolution
- la température est maintenue à 37 plus ou moins 0,5°C
- la vitesse de rotation des palettes,
- l'intervalle de temps, la méthode et le volume de l'échantillonnage de la solution à examiner ou les conditions d'enregistrement continu,
- la méthode d'analyse,
- la ou les quantités de principes actifs qui doivent se dissoudre dans un intervalle de temps prescrit.

Le choix de l'appareillage est déterminé par les caractéristiques physicochimiques de la forme pharmaceutique.

- Toutes les parties de l'appareil qui peuvent entrer en contact avec l'échantillon ou avec le milieu de dissolution sont chimiquement inertes et n'absorbent pas la substance à examiner, ne réagissent pas en sa présence et n'influencent pas son comportement.

- Toutes les parties métalliques de l'appareil qui peuvent entrer en contact avec l'échantillon ou avec la solution de dissolution doivent être en acier inoxydable approprié ou recouvertes d'un matériau approprié pour garantir que de telles parties ne causent pas de réaction et n'influencent pas l'échantillon ou la solution de dissolution.

Aucun élément de l'appareil ni de l'assemblage dans lequel il est placé n'exerce de mouvement d'agitation ou de vibration important autre que celui de l'élément de rotation.

Il est préférable d'utiliser un appareil qui permette l'observation de la préparation à examiner et de l'élément d'agitation pendant l'essai **[8].**

Les épreuves de dissolution sont utiles pour la mise au point des produits et pour vérifier l'uniformité du procédé de fabrication d'un lot à l'autre après la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché. Elles servent aussi à vérifier que la vitesse de libération du P.A reste constante au cours du stockage. Elles sont généralement utiles pour contrôler différentes caractéristiques de la préparation notamment :

-la distribution de la taille des particules, l'état d'hydratation, la forme cristalline et d'autres propriétés des principes actifs à l'état solide.

- les propriétés mécaniques de la préparation elle-même (teneur en eau, résistance à l'écrasement des comprimés, et de l'enrobage des comprimés) **[6].**

3-5-Identification :

Réactions colorées :

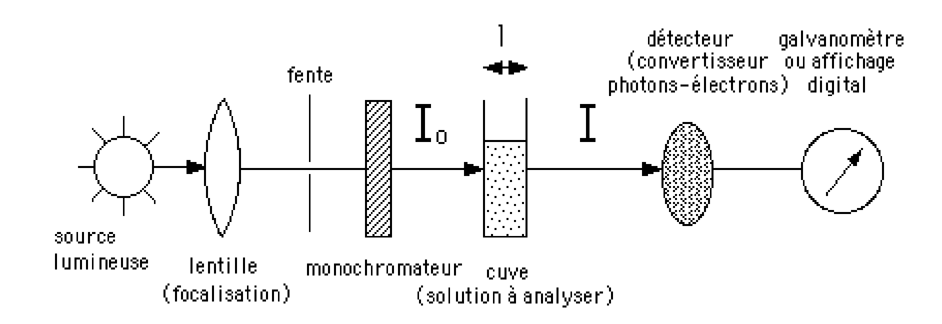
Il s'agit d'ajouter dans un tube à essai, à une quantité déterminée de poudre de la substance à analyser une quantité déterminée de réactif approprié.

Instantanément ou au bout d'un certain temps il se produira une coloration caractéristique de la réaction entre l'élément ou le groupe fonctionnel actif du produit et le réactif utilisé.

Dosage par spectrophotomètre U-V

Le spectrophotomètre U-V permet de faire le dosage du principe actif de la substance à examiner.

Mode opératoire selon la Loi de Beer et Lambert



Do = alc

Do : densité optique ou absorbance

a : coefficient d'absorption

l : trajet optique (cm)

c : concentration de la substance dans la solution (mol/l)

B. PRESENTATION DE L'UMPP

1- Historique :

La construction d'une usine de produits pharmaceutiques fait suite aux correspondances échangées le 27 Juin 1971 entre le Gouvernement de la République populaire de Chine et le Gouvernement de la République du Mali et conformément aux procès verbaux des entretiens du 7 Avril 1973, 13 Mars 1979, 18 janvier et 31 Décembre 1982. Les travaux de construction de l'usine ont démarré en Octobre 1980 et ont pris fin en Octobre 1983. L'élaboration du projet, son organisation et son exécution ont été assurées par la partie Chinoise pour un coût de 2.500.000.000 F CFA (deux milliards cinq cent millions de francs CFA) dont 190.000.000 F CFA (cent quatre vingt dix millions de francs CFA) de participation malienne **[3,4].**

L'Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques ainsi crée était placé au sein de l'office malienne de pharmacie (OMP) en tant que division de production de cet établissement public à caractère administratif et accord d'assistance technique est signé le 29 Juin 1983.

Après quinze mois d'exploitation, un protocole d'accord relatif à la cogestion Sino- malienne de l'usine est signé le 14 Octobre 1984 en lieu et place de l'accord d'assistance.

Ce protocole conférait à l'UMPP une autonomie de gestion au sein de l'OMP. Les principaux postes de responsabilité sont confiés aux experts Chinois avec pour mission de l'entreprise économiquement rentable et d'assurer une formation du personnel malien en vue d'une relève progressive.

Outres les avantages fiscaux, le gouvernement malien a pris des mesures spéciales en faveur de l'unité : exonération de tous les impôts et taxes et institution du monopole pour les produits fabriqués. Ce protocole d'une durée de deux ans a été reconduit (en 1986 et 1988) avec les mêmes dispositions sauf celles relatives à la tutelle de l'OMP.

L'érection effective de l'UMPP en société d'Etat n'est intervenue qu'en 1989 (Loi N° 89- 11/ AN- RM du 9 Février 1989) et le décret N° 92- 259/ P- RM du 18 Décembre 1992 fixe ses statuts. L'Usine est dotée d'un capital social de 2.551.129.437 F CFA entièrement suscrit par l'Etat.
Quand au protocole de cogestion, il a fait l'objet d'un renouvellement pour une quatrième phase (02 Février 1990) dans un contexte de libéralisation du marché pharmaceutique, entraînant du coup le levé du monopole sur les produits fabriqués par l'UMPP.
Au vu des résultats obtenus, le protocole d'accord de cogestion a été reconduit pour deux autres phases successives (1992- 1996) avec comme objectif la consolidation des résultats acquis, la modernisation de l'équipement et une implication de l'usine dans la PPN par une meilleure adéquation de la gamme de production à la liste des M.E. Par la suite, le gouvernement a adopté le projet de loi autorisant l'ouverture du capital de la société en sa session du 30 Septembre 1998 (cette loi a été votée par l'assemblée Nationale en sa session du 29 Janvier 1999) **[3].**
De ce fait, depuis Décembre 2002, avec le départ des experts chinois, les relèves sont prises par les nationaux. C'est cela qui souligne une direction intérimaire au sein de l'usine.

2- Missions :

L'UMPP est une société d'Etat, régie par l'ordonnance N° 99- 014/ P- CTSP du 18 mai 1991 et les décrets N° 91- 132/ P- CTSP et 91- 133/ P- CTSP du 21Juin 1991, ainsi que par un protocole de collaboration Sino- Malien.
Sa mission, définie par la loi N°89- 11 du 9 Février 1989, est la suivante : « concourir à la politique nationale de santé au Mali par une activité de fabrication et de vente de médicaments et produits pharmaceutique destinés à la satisfaction des besoins de santé prioritaires » **[3,4].**

Ainsi les activités de l'UMPP se résument à trois composantes distinctes :

- Approvisionnement en matières premières ;
- Transformation ;
- Vente.

Ces composantes lui confèrent le statut d'un Etablissement Public à caractère Industriel et commercial (EPIC). C'est un outil de production performant participant activement à l'épanouissement de la santé des populations maliennes.

3- Description :

L'UMPP est située à l'Est de Bamako dans la zone industrielle sur la route de SOTUBA. Elle occupe une superficie de 2,393 hectares avec une surface bâtie de 9024 mètres carrés. Elles est composée de plusieurs bâtiments correspondant chacun à une fonction spécifique :

- administration (2 niveaux)
- production (4 niveaux)
- contrôle (2 niveaux)
- animalerie (1niveaux)
- magasins (1niveaux)
- maintenance (1niveaux)

4- Organisation :

L'Usine est structurée comme suite :

- La Direction Générale : elle est assurée par un DG assisté d'un DGA.
- Le Secrétariat **:** il reçoit, enregistre, distribue et classe les courriers. Il programme les audiences, gère les archives et assure la protection des cachets.
- La division comptabilité **:** elle assure toutes les opérations financières de L'usine.

- La division administration et personnel : elle assure la gestion du patrimoine et des ressources humaines du niveau de la qualité et du rendement, harmonise le travail et s'occupe de la vie socio- professionnelle des travailleurs et de l'infirmerie. Elle délivre des titres de congés et enfin assure la permanence des rapports avec l'extérieur.
- La division approvisionnement et commerciale **:** Constituée d'un ;

- Service d'approvisionnement : elle a pour mission principale l'approvisionnement de l'usine en matières premières, en consommables, fournitures de bureau en fonction des besoins exprimés par las autres divisions ;
- Service commercial : il est chargé de mettre les produits à la disposition des clients

- La division production **:** elle a pour mission d'exécuter le planning de production défini par la direction, d'organiser le travail technique, d'élaborer les normes et les procédures de fabrication des différents produits. Elle supervise le travail des différentes chaînes.

➢ La chaîne des sirops et pommades.
➢ La chaîne des comprimés
➢ La chaîne des injectables

- Le département de la maintenance : elle assure l'entretien et la maintenance des outils de production et d'autres bien immeubles.
- La division contrôle : elle s'occupe du contrôle des produits ;

- En amont par le contrôle de qualité des matières premières (PA et adjuvant)
- En aval celui des produits semi- finis et des produits finis.

- La division gestion des stocks **:** elle assure une meilleure gestion du stock, un suivi évolutif des produits (depuis l'acheminement au magasin jusqu'à la sortie de l'usine).

5- Le personnel : L'UMPP emploie un effectif total de 171 travailleurs maliens dont 18 femmes et 153 hommes.

6- Gamme de production :

De 34 médicaments en 2000, l'UMPP assure actuellement la production de 17 médicaments, sous quatre formes pharmaceutiques produites par les trois chaînes de production :

- Chaîne des comprimés **:** Aspirine 500 mg comprimé (film et pvc), Aspirine phénacétine caféine comprimé (pvc) , Cimetidine 200 mg comprimé, Sulfaméthoxypyridazine 500 mg comprimé (sultirène), Sulfaguanidine 500 mg comprimé, Chloramphénicol 250 mg comprimé, Métronidazole 250 mg comprimé, Paracétamol 500 mg comprimé.
- Chaîne des sirops et pommades **:** Carbetux sirop 100 ml, prométhazine sirop 100 ml, Pommade à l'Auréomycine à 3% et à 1%.
- Chaîne des injectables **:** Eau pour préparation injectables, Sérum glucosé et salé pour perfusion, Sumaquine injectable, Vitamine C injectable.
- Chaîne des antibiotiques **:** a arrêté sa production.

C. APERÇU SUR LE PARACETAMOL ET LE CHLORAMPHENICOL

1- Paracétamol :

1-1-Structure:

O
NH – C – CH_3

OH

N. acetyl. P. amino - phénol
Paracétamidophénol

1-2- Préparation:

Acétylation sélective du p. amino phénol, lui-même obtenu par réduction du nitrobenzène en phénylhydroxylamine qui s'isomerise en p. amino phénol.

NO2 — Réduction en milieu acide → NHOH — Isomérisation → NH2 / OH — CH3 CO CL → NH-C(=O)-CH3 / OH

Nitrobenzène phénylhydroxylamine p. amino phénol paracétamol

1-3- Propriétés pharmacologiques :

Le paracétamol a une activité antalgique comparable à celle des salicylés et l'action antipyrétique par accroissement de la thermolyse au niveau hypothalamique.

Son mécanisme d'action est différent de celui de l'aspirine : le paracétamol n'inhibe pas la synthèse des prostaglandines au niveau périphérique, mais l'inhibe au niveau central **[12].**

1-4- Propriété Pharmacocinétique :

Résorption digestive rapide et une diffusion rapide et complète, son temps de ½ vie plasmatique est environ 2h avec une durée d'action de 30mn à 6h. Le paracétamol a un faible taux de fixation sur les protéines plasmatiques (20% environ). Il est éliminé par voie rénale sous forme libre (1/3) ou dérivés sulfo et glycuro conjugués inactifs formés dans le foie.

1-5- Indications :

Analgésique et Antipyrétique courant se substituant à des produits plus toxiques (phénacétine, pyradium, AAS) : le paracétamol est indiqué dans les :

- algies articulaires,
- céphalées
- états fébriles de toute origine

Le paracétamol à un usage étendu en pédiatrie.

1-6- Contre indication :

- Insuffisance hépatocellulaire et insuffisance rénale aigue, sensibilisation à la phénacétine.

Toxicité :

Aux doses thérapeutiques, le paracétamol est bien toléré tandis que des doses fortes (> 10g) peuvent entraîner des intoxications aiguës. Traitez par lavage gastrique et N- acétylcysteïne en I. V (Antidote efficace dans les 8 heures qui suivent l'intoxication).

Risque d'hépatite chronique lors d'utilisation prolongée.

Mode d'emploi :

- par prise : 0,50 g à 1g (Adulte)
  5 – 10 mg/ kg (Enfant)
- par 24 h : 3g (Adulte) ……… } en 3 – 4
  20 – 30mg/ kg (Enfant) } prises

Le paracétamol est un produit utilisable chez les enfants et les malades traités par anticoagulant allergique à l'aspirine, pourtant ulcéreux.

Interaction :

Les barbituriques peuvent potentialiser les effets toxiques hépatiques. Un accroissement de l'action des AVK a été quelques fois observé.

L'association a prendre en compte avec le dextropopoxyphène (propofan), surveiller la glycémie (hypoglycémie possible) **[12].**

2- Le chloramphénicol :

2-1- Origine :

Originellement isolé du streptomycète venezuelae en 1947, le chloramphénicol connu sous le nom de Typhomycine est maintenant obtenu par synthèse ainsi que son dérivé thiamphénicol **[11].**

2-2- Structure:

NO_2—(benzène)—CH(OH)-CH(CH_2OH)-NH-CO-$CHCl_2$

Source: PCS

2-3- Propriétés pharmacologiques :

Le chloramphénicol est un antibiotique à large spectre, agissant sur les infections à bacilles gram négatif (infections des voies intestinales et urinaires) et les germes gram positif, ainsi qu'à la rickettsiose (typhus exanthématique), et d'autres infections de virus (Trachome).

2-4- Pharmacocinétique :

Le chloramphénicol est facilement absorbé par le tractus gastro-intestinal. La concentration sanguine maximale de 10 milligrammes par millilitre est atteinte en deux heures après ingestion de 1g de dose.

La diffusion tissulaire et humorale est bonne. Il pénètre dans le liquide céphalo-rachidien et la concentration y atteint 30 à 50% de la dose existante dans l'organisme. La diffusion s'effectue à travers le placenta et dans le lait maternel. La liaison aux protéines plasmatiques est de 60%. L'excrétion se fait essentiellement par voie urinaire et seule 1 à 5% sous forme inchangée **[4].**

2-5- Indications thérapeutiques :

Typhus, paratyphus, infection à salmonelle, infections des voies intestinales et urinaires, coqueluche, infections des voies biliaires, septicémie, trachome. En raison de son osmose facile dans le liquide céphalorachidien, il est efficace pour la méningite suppurée **[11].**

2-6- Contres indications :

Allergie connue aux phénicolés ou à un autre composant antécédents d'insuffisance médullaire et rénale.

2-6- Effets indésirables et précautions d'emploi :

Le chloramphénicol peut provoquer la granulopénie, la thrombopénie, ou une anémie aplasique par l'inhibition de la fonction de la moelle osseuse. Donc il faut surveiller la formule sanguine au cours du traitement.

2-7- Posologie et mode d'emploie :

S'administre par voie orale.

- Adulte : 1,5 à 3g / jour (6 à 12 CP)
- Enfant : 30 à 100mg / kg / jour.

III- METHODOLOGIE

Type d'étude :

Il s'agit d'une étude retro-prospective, de type descriptif et comparatif de la stabilité des comprimés de paracétamol et de chloramphénicol sous blister utilisé par l'UMPP. Une étude de stabilité dans les conditions de vieillissement accéléré et de stockage dans les conditions anormales de conservation a été menée.

Lieu d'étude :
Le travail s'est déroulé au Laboratoire de Contrôle de l'UMPP, au Laboratoire National de la Santé à Bamako, au Mali.

Echantillonnage :
L'étude de stabilité a porté sur des échantillons prélevés à partir de deux (2) lots commerciaux de paracétamol et de chloramphénicol.
Nous avons utilisé pour les différentes analyses 96 plaquettes (en blisters) de paracétamol, 96 plaquettes (en blisters) de chloramphénicol. Nous nous sommes conformés aux normes des pharmacopées suivantes :
United States pharmacopoeia, Pharmacopée Britannique 2001 volume II, Pharmacopée Chinoise Standardisée 1990, et Pharmacopée Européenne 3ème édition.
Période d'étude :
Notre travail s'est déroulé de Janvier 2007 au Mars 2008. Il a portée notamment sur l'élaboration du protocole d'étude, la recherche bibliographique, l'observation et la participation aux activités de fabrication, de conditionnement, de contrôle de qualité du médicament.

Test de vieillissement accéléré

- Procédure:

Les échantillons de paracétamol ou de chloramphénicol présentés sous Blister sont placés dans un humidificateur (volume d'un litre) contenant une solution de NaCl. Cet humidificateur est introduit dans une étuve maintenue à 50°C pendant 30 jours, ensuite pendant 5 jours à 70°C.

- Choix de l'étuve :

A L'UMPP, l'étuve utilisée est de Marque **WS2-134-65.H-B11**.

Au LNS, celle utilisée est de Marque **MEMMERT-UPT-1EL-06-118°C**.

- Cycle:

Température : 50°C, 70°C

La température des étuves est réglée à 50° pendant les 30 premiers jours et à 70° pendant les 5 derniers jours.

Humidité : saturation

Cette saturation est réalisée par une solution de Na Cl 400g/L.

Durée : 35 jours

C'est la durée du stockage des échantillons dans l'étuve.

NOMBRE DE PRELEVEMENT:

4 [0 jour **(J0),** 15 jours **(J15**), 30 jours **(J30)** 35 jours **(J35)**]

Ce sont les dates de prélèvements sur des échantillons dans l'étuve.

J0 : signifie le premier prélèvement avant que les échantillons ne soient mis dans l'étuve.

J15 : prélèvement à 15 jours de stockage.

J30 : prélèvement à 30 jours de stockage.

J35 : prélèvement à 35 jours de stockage.

Etalonnage de la température des étuves

Nous faisions un contrôle de température sur chacune des étuves utilisées, tous les deux (2) jours pendant 35 jours.

Appareillages et Méthodes d’analyse

Examen visuel :

Pour l’examen visuel, il s’agit de voir l’état physique du blister. Faire retirer quelques comprimés de leur conditionnement (blister) pour vérifier l’homogénéité des caractères organoleptiques (couleur, aspect de la surface).

Essais d’uniformité de masse :

La balance Electro lumineuse automatique de type HANGRING FA 1004 a été utilisée au laboratoire de contrôle de l’UMPP et une balance de précision SCALTEC SPB31 XX18- 0086 au Laboratoire National de la santé.

Procédé : faire une série de pesées de 20 comprimés, afin de déterminer le poids moyen d’un comprimé. Ensuite faire la pesée de quelques comprimés permettant de comparer le poids individuel de chaque comprimé à celui du poids moyen.

Le nombre de comprimés dont le poids dépasse les écart limites ne doit pas dépasser deux (2) et parmi eux, il ne doit pas y avoir de comprimé dont les écarts limites sont supérieur aux normes.

- Essais de désagrégation :

Le désagrégateur simple BJY - B qui a un (1) tube cylindrique a été utilisé au laboratoire de contrôle de l’UMPP, et le PHARMATEST PTZ $Auto_2$ qui a (6) tubes cylindriques de verre au Laboratoire National de la Santé.

Mode opératoire : Dans chacun des 6 tubes, introduisez un comprimé de paracétamol ou de chloramphénicol ; placez l’assemblage dans le vase cylindrique contenant de l’eau distillée chauffé à une température de 37° ± 2. Mettre l’appareil en marche, et déterminé le temps exact que mettra la totalité des comprimés pour passer à travers les mailles du tamis à l’aide d’un chronomètre.

Essais de dissolution

Au laboratoire de contrôle de l'UMPP

Nous avons utilisé :

- Le dissolu test SATAX AT7 ;
- (HCl à 1/100) comme milieu de dissolution ;
- 1000 mL pour le volume de dissolution ;
- La température de chauffage : 37 plus ou moins 0,5 °C ;
- La vitesse de rotation des palettes: 100 tours/ mn .

Les prélèvements de l'échantillon du milieu de dissolution sont effectués au bout de 30 mn.

Méthode d'analyse selon la pharmacopée chinoise standardisée 1990

La quantité du P.A dissous pendant 30 mn est exprimée en pourcentage.

Au Laboratoire National de la Santé

Nous avons utilisé :

- le dissolu test ERWEKA DT700
- solution tampon de phosphate pH : 5,8 comme milieu de dissolution
- volume de dissolution : 1000 mL
- température pour chauffer le milieu de dissolution : 37 plus ou moins 0,5 °C
- Vitesse de rotation : 100 tours/ mn

Les prélèvements de l'échantillon du milieu de dissolution sont effectués au bout de 30 mn.

Méthode d'analyse selon United States Pharmacopeia

La quantité du P.A dissous pendant 30 mn est exprimée en pourcentage.

Notons que le chloramphénicol n'a pas été soumis à cet essai.

Identification :

Nous avons utilisé des réactions colorées :

- FeCL3 pour le paracétamol
- Réactif de Nesleer pour le chloramphénicol.

- Dosages

Au laboratoire de contrôle de l'UMPP

- **Dosage du paracétamol au spectro UV visible**

Le Spectrophotomètre UV PERKIN ELMER a été utilisé.

Mode opératoire :

Prendre 10 comprimés, bien triturer dans un mortier, peser précisément une quantité appropriée (équivalent à 40 mg environ de paracétamol) introduisez dans une fiole de 250 mL, ajouter 50 mL de solution Na OH à 0,4%, 50 mL de l'eau distillée (solvant), agitez pendant 15 mn et complétez à volume avec le même solvant. Filtrer avec le papier filtre tout en jetant le premier filtrat, ensuite prélevez 5 mL de filtrat le mettre dans une fiole de 100 mL, complétez à volume avec le même solvant et déterminer l'absorbance à la longueur d'onde de 257nm [10].

Déterminer le dosage selon la formule suivante :

$$D = \frac{(A) \times Pm \times 1/100}{Pe \times 5/250 \times 715 \times 0{,}500 \times 1/100} \times 100$$

D: dosage

A: absorbance de l'échantillon

Pm : poids moyen d'un comprimé

Pe : poids de la prise d'essai

5/250 : facteur de dilution

715 : cœfficient d'absorption du paracétamol

0,500 : norme comprimé

- **Dosage du chloramphénicol :** le dosage habituel du chloramphénicol à l'UMPP est effectué avant l'enrobage. Cependant nous n'avons pas voulu doser le comprimé enrobé pour éviter de donner des résultats erronés.

Au L N S

Le spectromètre UV modèle AGILENT 8453 muni aux d'autres dispositifs, qui permettent de visualiser et d'enregistrer la courbe obtenue en fonction de l'absorbance et de la longueur d'onde a été utilisé.

- **Dosage du paracétamol au spectromètre visible**

  Mode opératoire :

Dissoudre la prise d'essai (environ 0,1007g) avec 50 mL de la solution 0,01N de NaOH (solvant) dans une fiole de 100 mL, complétez à volume avec le même solvant. Filtrer avec le papier filtre tout en jetant le premier filtrat. Prélevez 1mL de filtrat diluer dans une fiole de 10 mL avec le même solvant et déterminez l'absorbance à la longueur d'onde de 257nm au spectro UV [9].

On détermine le dosage selon la formule suivante :

$$D = \frac{(A) \times Pm \times 1/100}{Pe \times 1/100 \times 715 \times 0,500 \times 1/100} \times 100$$

D : dosage

Pm: poids moyen d'un comprimé

Pe : poids de la prise d'essai

1/100 : facteur de dilution,

715 : coefficient d'absorption

0, 500 : norme comprimé

- Dosage du chloramphénicol au spectromètre visible

Mode opératoire :

Peser exactement un comprimé et bien triturer. Dissoudre sous agitation magnétique la quantité triturée avec de l'eau distillée (50 mL) dans une fiole de 250 mL, ensuite prélever 1 mL diluer dans une fiole de 100 mL à double

avec le même réactif et déterminer l'absorption à la longueur d'onde de 278 nm au Spectro U.V [9].

Déterminer le dosage selon la formule suivante :

$$D = \frac{1000}{100} \times \frac{A}{298} \times \frac{250}{Pe} \times Pm \times 100$$

D : dosage

A : absorption

Pm : poids moyen d'un comprimé

Pe : poids de la prise d'essai

250 : facteur de dilution

298 : coefficient d'absorption du chloramphénicol.

- Norme de conformité :

Les résultats sont considérés comme conformes lorsque toutes les déterminations du protocole analytique sont conformes aux normes données dans les pharmacopées suivantes : Pharmacopée Chinoise Standardisée 1990, Pharmacopée Britannique 2001 volume II, Pharmacopée Européenne 3ème édition, United States Pharmacopeia.

IV- RESULTATS

1- Test de vieillissement accéléré au Laboratoire de Contrôle de l'UMPP

Tableau 2 : Paracétamol CP 500 mg à 0 jour dans l'étuve

Paramètres	**Normes**	**Résultats**
Aspect couleur	Comprime blanc	conforme
Identification	Bleu violet	conforme
Poids moyen d'un comprime	0,500g	0,5545g
Temps de désagrégation	<15mn	02mn18s
Degré de dissociabilité	≥80%	99,74%%
Dosage par Spectro UV	95-105%	97,87%

Tableau 3 : Chloramphénicol dragée 250 mg à 0 jour dans l'étuve

Paramètres	**Normes**	**Résultats**
Aspect couleur	Dragée vert clair	conforme
Identification	Orange Brun	conforme
Poids moyen d'un comprime	0,440g	0,4532g
Temps de désagrégation	<1h	25mn38s
Dosage par Spectro UV	90-110%	-----------

Dosage non effectué, pour raison d'éviter des résultats erronés car le dosage habituel à l'UMPP se fait avant l'enrobage.

Tableau 4 : Paracétamol CP 500 mg à 15 jours dans l'étuve à 50°C

Paracétamol	**Normes**	**Résultats**
Aspect couleur	Comprimé blanc	Conforme
Identification	Bleu violet	Conforme
Poids moyen d'un comprimé	0,500g	0,5452g
Temps de désagrégation	<15mn	02mn37s
Degré de dissociabilité	≥80%	91,04%
Dosage par Spectro UV	95-105%	97,64%

Tableau 5: Chloramphénicol dragée 250 mg à 15 jours dans l'étuve à 50°C

Paramètres	**Normes**	**Résultats**
Aspect couleur	Dragée vert clair	Conforme
Identification	Orange brun	Conforme
Poids moyen d'un comprimé	0,440g	0,4455g
Temps de désagrégation	<1h	39mn07s
Dosage par Spectro UV	90-110%	------------

Dosage non effectué, pour raison d'éviter des résultats erronés car le dosage habituel à l'UMPP se fait avant l'enrobage.

Tableau 6 : Paracétamol cp 500 mg à 30 jours dans l'étuve à 50°C

Paramètres	**Normes**	**Résultats**
Aspect couleur	Comprimé blanc	Conforme
Identification	Bleu violet	Conforme
Poids moyen d'un comprimé	0,500g	0,5094g
Temps de désagrégation	<15mn	03mn08s
Degré de dissociabilité	≥80%	90,74%
Dosage par Spectro UV	95-105%	93,03%

Nous observons une diminution de 4,84% du dosage.

Tableau 7 : Chloramphénicol dragée 250 mg à 30 jours dans l'étuve à 50 °C

Paramètres	**Normes**	**Résultats**
Aspect couleur	Dragée vert clair	Conforme
Identification	Orange brun	Conforme
Poids moyen d'un comprimé	0,440g	0,4452g
Temps de désagrégation	<1h	18mn01s
Dosage par Spectro UV	90-110%	-----------

Dosage non effectué, pour raison d'éviter des résultats erronés car le dosage habituel à l'UMPP se fait avant l'enrobage.

Tableau 8 : Paracétamol cp 500 mg à 30 jours à 50° plus 5 jours à 70°C dans l'étuve

Paramètres	**Normes**	**Résultats**
Aspect couleur	Comprimé blanc	Conforme
Identification	Bleu violet	Conforme
Poids moyen d'un comprimé	0,500g	0,5042g
Temps de désagrégation	<15mn	04mn48s
Degré de dissociabilité	≥80%	87,72%
Dosage par Spectro UV	95-105%	91,43%

Nous observons une diminution du dosage de 6,44%.

Tableau 9 : Chloramphénicol dragée 250 mg à 30 jours à 50° plus 5 jours à 70°C dans l'étuve

Paramètres	**Normes**	**Résultats**
Aspect couleur	Dragée vert clair	Conforme
Identification	Orange brun	Conforme
Poids moyen d'un comprimé	0,440g	0,4404g
Temps de désagrégation	<1h	33mn14s
Dosage par Spectro UV	90-110%	-----------

Dosage non effectué, pour raison d'éviter des résultats erronés car le dosage habituel à l'UMPP se fait avant l'enrobage.

2-Test de vieillissement accéléré au Laboratoire National de la Santé

Tableau 10: Paracétamol CP 500 mg à 0 jour dans l'étuve

Paramètres	**Normes**	**Résultats**
Aspect couleur	Comprimé blanc	Conforme
Identification	Bleu violet	Conforme
Poids moyen d'un comprimé	0,500g	0,5035g
Temps de désagrégation	<15mn	01mn49s
Degré de dissociabilité	≥80%	99,73%
Dosage par Spectro UV	95-105%	98,37%

Tableau 11 : Chloramphénicol dragée 250 mg à 0 jour dans l'étuve

Paramètres	**Normes**	**Résultats**
Aspect couleur	Dragée vert clair	Conforme
Identification	Orange brun	Conforme
Poids moyen d'un comprimé	0,440g	0,4354g
Temps de désagrégation	<1h	15mn48s
Dosage par Spectro UV	90-110%	103,59%

Tableau 12 : Paracétamol cp 500 mg à 15 jours dans l'étuve à 50 ºC

Paramètres	**Normes**	**Résultats**
Aspect couleur	Comprimé blanc	Conforme
Identification	Bleu violet	Conforme
Poids moyen d'un comprimé	0,500g	0,4995g
Temps de désagrégation	<15mn	02mn21s
Degré de dissociabilité	≥80%	91,32%
Dosage par Spectro UV	95-105%	98,22%

Tableau 13 : Chloramphénicol dragée 250 mg à 15 jours dans l'étuve à 50 ºC

Paramètres	**Normes**	**Résultats**
Aspect couleur	Dragée vert clair	Conforme
Identification	Orange brun	Conforme
Poids moyen d'un comprimé	0,440g	0,4520g
Temps de désagrégation	<1h	28mn50s
Dosage par Spectro UV	90-110%	103,39%

Tableau 14 : Paracétamol cp 500 mg à 30 jours dans l'étuve à 50 ºC

Paramètres	**Normes**	**Résultats**
Aspect couleur	Comprimé blanc	Conforme
Identification	Bleu violet	Conforme
Poids moyen d'un comprimé	0,500g	0,4985g
Temps de désagrégation	<15mn	02mn03s
Degré de dissociabilité	≥80%	87,88%
Dosage par Spectro UV	95-105%	98,30%

Tableau 15 : Chloramphénicol dragée 250 mg à 30 jours dans l'étuve à 50 ºC

Paramètres	**Normes**	**Résultats**
Aspect couleur	Dragée vert clair	Conforme
Identification	Orange brun	Conforme
Poids moyen d'un comprimé	0,440g	0,4405g
Temps de désagrégation	<1h	26mn56s
Dosage par Spectro UV	90-110%	103,59%

Tableau 16 : Paracétamol cp 500 mg à 30 jours à 50° plus 5 jours à 70°C dans l'étuve

Paramètres	**Normes**	**Résultats**
Aspect couleur	Comprimé blanc	Conforme
Identification	Bleu violet	Conforme
Poids moyen d'un comprimé	0,500g	0,5012g
Temps de désagrégation	<15mn	03mn49s
Degré de dissociabilité	≥80mn	85,88%
Dosage Spectro UV	95-105%	96,22%

Nous avons une diminution de 2,15% du dosage.

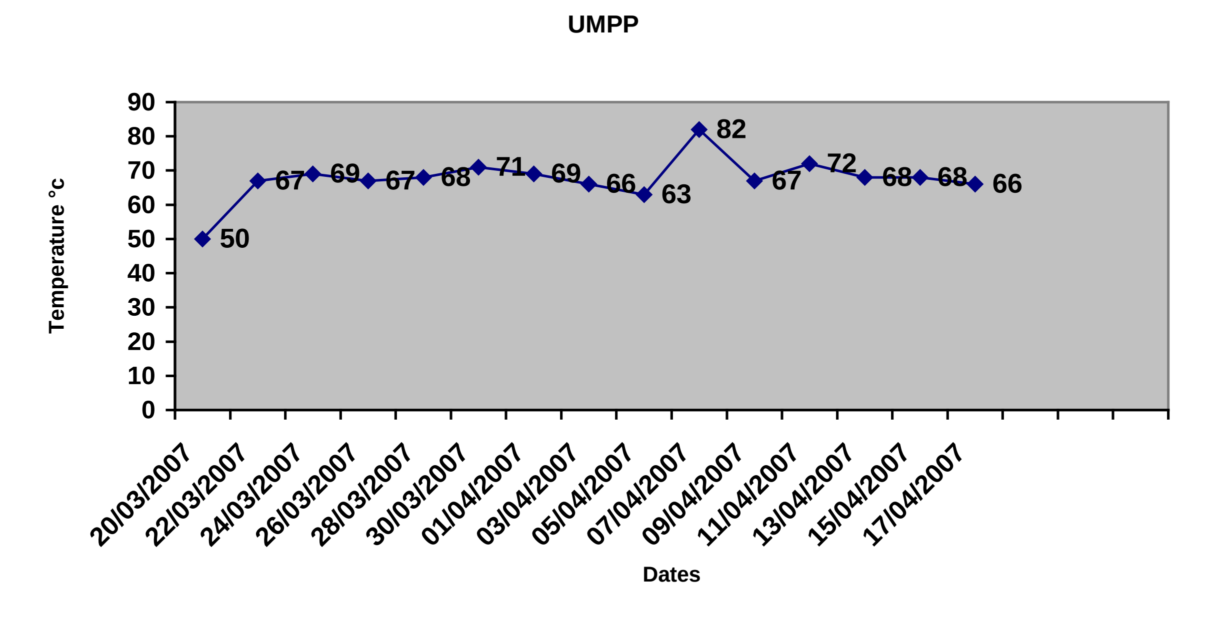
Tableau 17 : Chloramphénicol dragée 250 mg à 30 jours à 50° plus 5 jours à 70°C dans l'étuve à

Paramètres	**Normes**	**Résultats**
Aspect couleur	Dragée vert clair	Conforme
Identification	Orange brun	Conforme
Poids moyen d'un comprimé	0,440g	0,4403g
Temps de désagrégation	<1h	26mn29s
Dosage par Spectro UV	90-110%	96%

Nous observons une diminution du dosage de 7,59%.

3- Etalonnage de la température des étuves

Figure 1 : Courbe d’étalonnage de la température à 50°



On note une élévation de la température de 50 à 82° le 07/04/2007

Figure 2 : Courbe d’étalonnage de la température à 70°

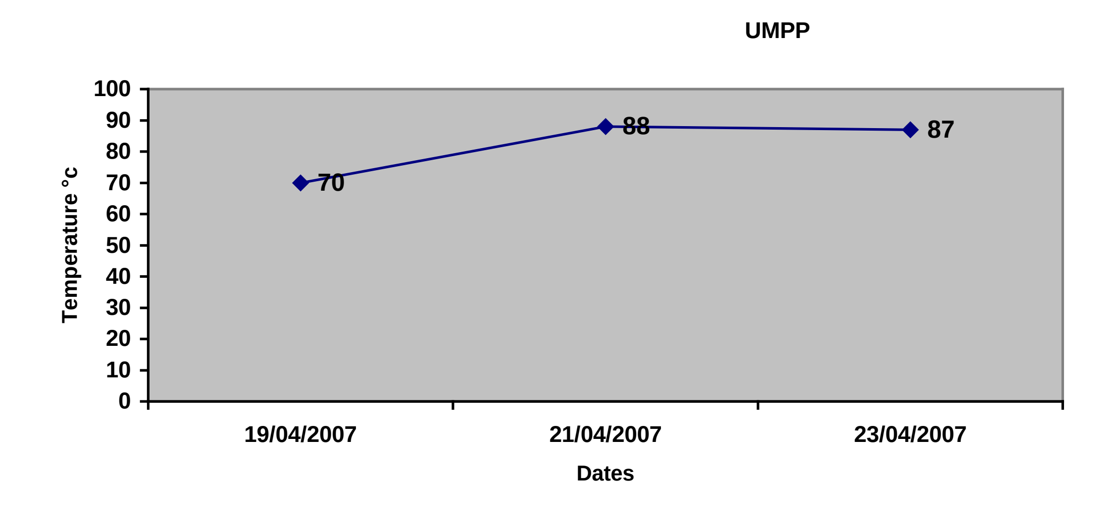
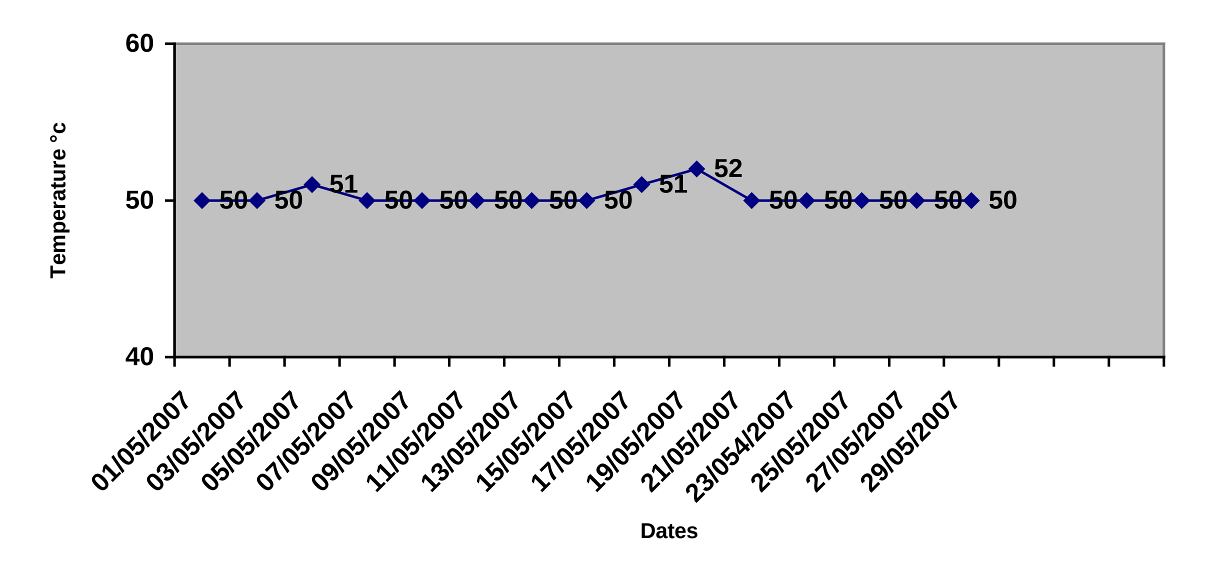
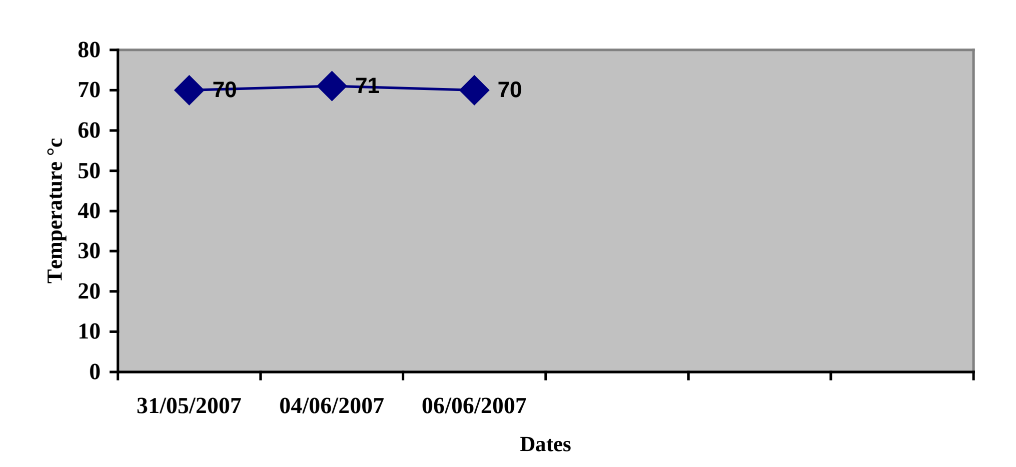


Figure 3 : Courbe d'étalonnage de la température à 50°



On observe une régularité de la température.

Figure 4 : Courbe d'étalonnage de la température à 70°



V- COMMENTAIRES ET DISCUSSION

L'étude accélérée de stabilité, prévue pour (1) mois et (5) jours au sein de l'UMPP ou de LNS a été réalisée.

• Comprimés de paracétamol

Les comprimés de paracétamol sont caractérises par :

- n° de lot : 02037 ; 02107
- date de fabrication : 02/07
- date de péremption : 02/10

Caractères organoleptiques

Les comprimés n'ont pas évolue significativement dans leur aspect au cours de l'étude, excepté lors du changement de la température de 50 ºC à 70 ºC. A J15 et J30 les comprimés présentaient un aspect normal ainsi que l'emballage. Par contre à J35 nous avons noté la fissure de quelques comprimés, et le gonflement d'alvéoles de l'emballage (blister) au niveau de l'UMPP.

Uniformité de masse

Le poids moyen n'a pas été modifié au cours de l'étude. Les coefficients de variations montrent que le poids des comprimés, pour un même conditionnement et un même lieu ne varie pas dans de grandes proportions.

Les faibles variations enregistrées ne permettent pas de conclure à une réelle action de la température et de l'humidité.

Désagrégation

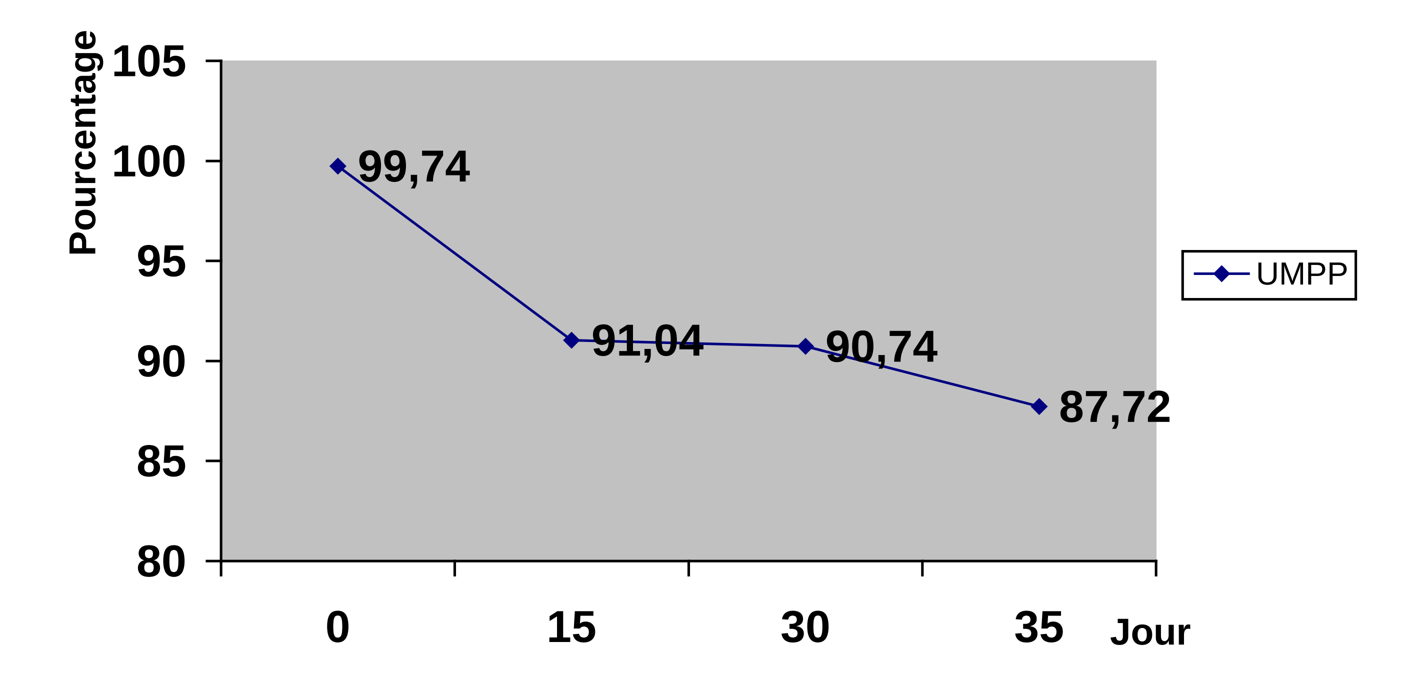
Ce test a pour norme 15 minutes au plus.

Les Comprimés placés à l'UMPP et au LNS ne montrent pas de variations significatives de leur désagrégation. Les fluctuations affectant les résultats sont moins causées par les conditions agressives que dues au matériel et à l'opérateur.

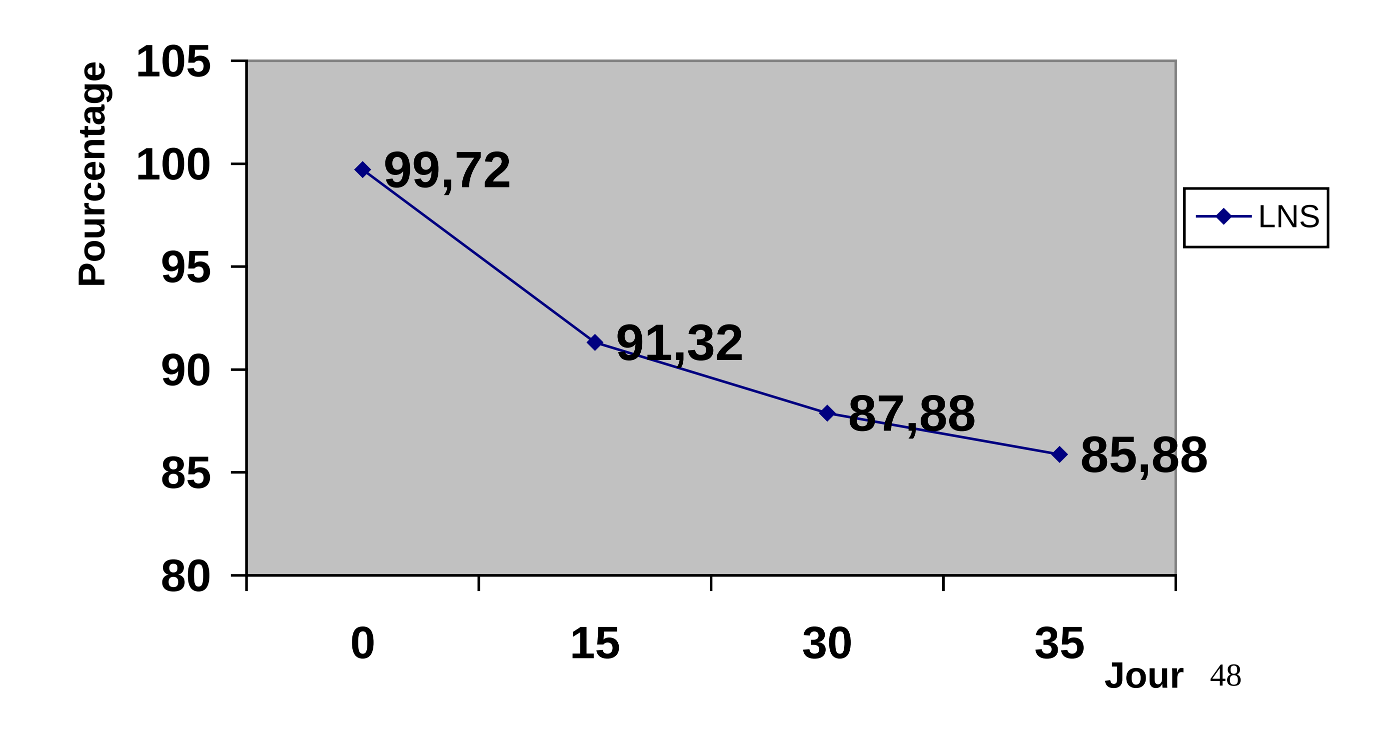
Dissolution :

La PCS et l'USP préconisent pour ce test un pourcentage de dissolution d'au moins 80% en 30 minutes. Les comprimés stockés à l'UMPP et au LNS ont conservés leur profil de dissolution tout au long de l'étude. Leur qualité n'a pas été altérée.

A l'UMPP, on a Figure **5: (**Courbe de dissolution de paracétamol)



Au **LNS**, on a **Figure 6 :** (Courbe de dissolution de paracétamol)



On note alors une légère baisse du pourcentage de paracétamol dissous dès le 15ème jours de l'étude, mais sur la période d'observation la forme n'a montré une perte de son pouvoir de dissolution l'amenant à un résultat non conforme aux critères de l'USP et PCS.

Dosage

La BP et PCS préconisent pour ce test une marge de 95% à 105%.

Les valeurs obtenues au laboratoire national de la santé restent conformes au critère de la BP ; par contre à l'UMPP, les comprimés accusent une légère baisse du pourcentage de P.A dissous dès le 30ème jours dans les conditions agressives. Au regard de ces résultats et ceux issus de M. Samake, cette légère baisse est liée à la non régularité de la température de l'étuve.

• Comprimés de chloramphénicol

Les comprimés de chloramphénicol sont caractérisés par

- n° de lot : 11016 ; 12076
- date de fabrication : 11/06 ; 12/06
- date de péremption : 11/09 ; 12/09

Caractères organoleptiques

Les comprimés n'ont pas évolué significativement dans leur aspect couleur au cours de l'étude. L'examen visuel du blister (emballage) et des comprimés aux 30ème et 35ème jours de stockage a révélé, un certain anomalie de l'état physique des comprimés et du blister au niveau de l'UMPP. Nous avons pu noté la fissure de quelques comprimés, le gonflement d'alvéole du blister.

Uniformité de masse

Le poids moyen ne montre pas de variation importante au cours de l'étude. Les faibles variations enregistrées ne permettent pas de conclure à une réelle action de la température et de l'humidité imposées par cette étude.

Désagrégation

Ce test a pour norme 1h au plus.

Les comprimés placés à l'UMPP et au LNS ne montrent pas de variations significatives de leur désagrégation. Les conditions drastiques de stockage ne semblent pas avoir joué un grand rôle sur les comprimés, et n'ont donc pas, de toute évidence, augmenté leur temps de désagrégation au de là du limite.

Dosage du principe actif

La BP et PCS préconisent pour ce test une marge de 90-110%.

A l'UMPP, la pharmacopée chinoise standardisée qui a servi de référentiel de base d'analyses, préconise l'élimination du produit d'enrobage avant le dosage, qui demande un équipement adéquat. De ce fait nous n'avons pas pu doser le chloramphénicol par mesure d'éviter des faux résultats. Le dosage du chloramphénicol a été réalisé au Laboratoire National de la santé selon la méthode BP. Le dosage donnant des résultats correct, la limite BP n'étant pas franchie, cette épreuve nous donne peut-être une idée sur les résultats que l'on pouvait obtenir au niveau de l'UMPP.

- **Observation sur les matériels d'études :**

Au cours de cette étude, il nous a manqué un système d'enregistrement de température et de l'humidité dans les salles de stockage, néanmoins nous faisions un contrôle de température de l'étuve à tous les deux jours.

A l'UMPP, nous avons remarqué une certaine d'irrégularité de température sur l'étuve (Marque : WS2-134-65.HH-B11) durant la période d'essai. Pendant que la température était fixée à 50 °C, elle passait de 50 à 67±2 °C et lorsque on a fixé à 70 °C il y'avait une marge de 18 °C de plus. Par contre nous n'avons remarqué aucune irrégularité de température sur celle au LNS de (Marque : MEMMERT – UPT- 1EL-06-118°C). Enfin, il reste à savoir si l'irrégularité de température observé sur l'étuve au sein de l'UMPP est riche en renseignements, alors que les résultats issus de LNS témoignent de la situation où toutes les valeurs obtenues sont conformes aux normes BP et USP. Comme nous pouvons le constater avec le dosage du paracétamol dans le tableau ci-dessous.

Paracétamol	**J15**	**J30**	**J35**	**Normes**
UMPP	97,64%	93,03%	91,43%	95-105%
LNS	98,22%	98,30%	96,22%	95-105%

VI. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Au terme de ce travail, nous pouvons dire que le conditionnement blister utilisé par l'UMPP offre une protection satisfaisante aux comprimés de paracétamol et de chloramphénicol pendant leur duré de validité. A ce titre, une bonne maîtrise de ce niveau technologique de la fabrication du médicament peut contribuer à la stabilité du produit.

La réalisation d'une étude de stabilité au niveau de l'UMPP et LNS a rapportée des informations permettant d'apprécier la qualité du blister utilisé par l'UMPP. En comparant les résultats, nous voyons que les valeurs obtenues au LNS sont conformes. Par contre à l'UMPP nous avons observé une baisse du dosage de paracétamol, qui est en partie due à l'étuve.

Nous avons constaté que sur les deux étuves utilisées pour cette étude ; seule celle au niveau de l'UMPP a présentée des irrégularités de température. En effet, les résultats de ces tests de vieillissement accéléré montrent que le conditionnement blister utilisé par l'UMPP parait assurer une protection suffisante de la forme pharmaceutique lors de leurs utilisations.

Nous pouvons dire, que l'UMPP étant la plus importante industrie pharmaceutique du pays, doit être encouragé et soutenue par l'état dans ses efforts de satisfaire les besoins nationaux en médicament essentiels, malgré les difficultés qui s'aggravent de jours en jours.

Nous formulons les recommandations suivantes :

1-) à l'UMPP

- Envisager de faire une étude de stabilité en conditions réelles.
- Mettre en œuvre une politique de modernisation des équipements permettant d'augmenter sa gamme de production.
- Intensifier la dynamisation de l'action commerciale et la maîtrise des charges

- Mener un marketing plus motivant à l'endroit des prescripteurs et des pharmaciens (officines et grossistes).

2-) aux autorités

- Apporter un appui à l'UMPP lui permettant d'élargir son volume de production et de vente.
- Veiller à la sauvegarde, à la protection et au bon fonctionnement de la plus importante industrie pharmaceutique du pays ?

VII- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] **Abdoullahi C.** Etude de la stabilité des comprimés dragéifiés d'oxytetracycline de l'UMPP. Thèse de Pharmacie Bamako 2002.

[2] **A. Lehir.** Abréges de pharmacie galénique, Bonnes Pratiques de fabrication des médicaments, 8ème édition 2001, Paris Masson P395.

[3] **Dramane Mamadou T.** Place de l'UMPP dans la couverture pharmaceutique du Mali. Thèse de Pharmacie, Bamako 2001.

[4] **Mamadou Samaké.** Problématique d'un changement de conditionnement (Pilulier / Blister) des produits pharmaceutiques ; cas du métronidazole et du chloramphénicol au niveau de l'UMPP. Thèse de Pharmacie, Bamako 2006.

[5] Ministère de la Santé. Politique Pharmaceutique Nationale, édition 2000.

[6] Mamadou Tandia. Contrôle de la qualité des formes galéniques solides destinées à la voie orale au Laboratoire National de la Santé. Thèse de Pharmacie, Bamako 2002.

[7] OMS. Comment estimer les besoins en médicament (Manuel Pratique) premier édition 1989.

[8] Pharmacopée Européenne 3ème édition

[9] Pharmacopée Britannique 2001 volume II

[10] Pharmacopée Chinoise Standardisée 1990. Méthode d'analyse

[11] Professeur Flabou B. Cours de bactériologie, pharmacie 4ème année Bamako 2003.

[12] Professeur Ousmane Doumbia. Cours de chimie thérapeutique 3ème année, Bamako 2004.

[13] United States Pharmacopeia (USP)

[14] WWW.chmp.org/piot.pdf: Médicament Essentiel Multi source : Etude de Stabilité en conditions réelles et, conditions accélérées.

ANNEXES

Calcul de l’écart limite

Pour les comprimés de paracétamol (UMPP) :

- le poids moyen est supérieur à 0,3g, l’intervalle supérieur se calcule comme suit [(PM×5) / 100] + PM
- comme le paracétamol est dosé de 95 à 105%, l’intervalle inférieur se calcule en fonction de : (PM×95%)/Dosage trouver

Pour les comprimés de chloramphénicol (UMPP) :

- le poids moyen est inférieur à 0,3g, l’intervalle supérieur est [(PM×7,5) / 100] + PM
- comme le chloramphénicol est dosé de 90 à 110%, l’intervalle inférieur se calcule comme suit (PM×90%)/Dosage trouver

FICHE SIGNALITIQUE

NOM : TOGOLA
PRENOM : NOUHOUM
TITRE : Etude de Stabilité des comprimés sous Blister de l'UMPP : cas du paracétamol et du chloramphénicol.
ANNEE DE SOUTENANCE : **2009**
VILLE DE SOUTENANCE : **BAMAKO**
PAYS D'ORIGINE : MALI
LIEU DE DEPOT : Bibliothèque de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-stomatologie (FMPOS)
SECTEUR D'INTERET : Pharmacie, Industrie Pharmaceutique, Santé Publique.

RESUME

Le changement du conditionnement pilulier en blister au niveau de l'UMPP a été adopté dans le but de promouvoir la production locale des médicaments essentiels de qualité à moindre coût. La stabilité des produits pharmaceutiques passe par une meilleure protection offerte par le conditionnement. En effet, l'UMPP a été motivé à faire une étude de stabilité sur le blister pour mieux appréhender son utilisation.
Ce travail a pour objet de vérifier les garanties de stabilité des comprimés de paracétamol et de chloramphénicol offertes par le conditionnement blister.
Comme méthode, nous avons conduit des tests de vieillissement accéléré au niveau de l'UMPP et de LNS. Ces tests ont consisté à soumettre les échantillons de paracétamol ou de chloramphénicol aux conditions de stockages extrêmes «conditions de conservations agressives». Pour cela, nous avons mis les échantillons dans un humidificateur (volume d'un litre) contenant une solution de Na Cl 400g/L. Cet humidificateur est introduit dans une étuve maintenue à 50°C pendant 30 jours puis à 70°C pendant 5 jours.
Nous avons effectué des analyses aux 15ème, 30ème et 35ème jours de stockages.
Au cours de cette étude, nous avons noté une certaine irrégularité de la température de l'étuve utilisée au Laboratoire UMPP, qui est à l'origine de la diminution observée avec le dosage du paracétamol.
Au terme de ce travail nous disions que le Blister utilisé par l'UMPP offre une protection satisfaisante aux comprimés.

MOTS CLES : Stabilité, Vieillissement accélérer, Conditionnement, Blister, Médicament Essentiel, Comprimé.

DEDICACES

Je rends grâce à Allah, clément et miséricordieux et loue son prophète Mohamed, paix et salutations sur lui. Je le remercie de m'avoir donné l'occasion de dédie ce travail à :

- mon père Zansei Togola qui a tant sacrifier pour moi et qui n'a ménagé aucun effort pour nous éduquer, mes frères et moi ;
- ma mère Yiritio Mariko votre souci constant pour notre réussite fait de vous une mère exemplaire. Soyez combler de ce modeste travail, qui est le fruit de votre bénédiction de tous les jours ;
- mes tantes Bintou Samaké et Yaoussa Togola qui ne cessent d'entretenir une atmosphère saine et joviale dans la famille ;
- mes oncles Djofolo, Samba, et Babou Togola dont l'aide morale et matérielle ne m'ont jamais fait défaut ;
- mes frères, sœurs et cousins dont la seule existence réconforte et encourage.

REMERCIEMENTS

Au corps professoral de la FMPOS, pour les efforts consentis à notre formation.

Au personnel tout entier de l'UMPP et de LNS, pour leur accueil et leur disponibilité dignes d'éloges.

Au Docteur Harouna Yalcouyé, pour sa contribution de qualité à ma formation.

A M. Yaya Doumbia, pour son soutien inconditionnel qui ne ma jamais fait défaut.

A mes grands parents pour leurs bénédictions répétées.

A mes amis Cheick Oumar Berthé, Oumar Koké Diarra, Sékou Traoré, Oumar Niangado. Pour leur soutien indéfectible.

A mes camarades de promotion (camarades d'école plutôt) pour ce bel environnement de joie de vivre.

Que toutes ces personnes qui ont si richement meublé ma vie soient hautement remerciées car ce qu'elles m'ont donné n'a pas de prix.

HOMMAGE AU JURY

A notre Maître et Président du jury le Professeur Gaoussou Kanouté
Professeur Titulaire en Chimie Analytique à la FMPOS
Directeur Général de Laboratoire National de la Santé
Chef de D.E.R des Sciences Pharmaceutiques
Chevalier du Mérite de la Santé

Nous apprécions hautement votre qualité d'homme de science et votre matière que vous avez toujours dispensée avec abnégation et efficacité.

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider notre jury de thèse malgré vos multiples occupations.

Soyez rassuré de notre reconnaissance et de notre profonde gratitude.

A notre Maître et juge le Professeur Abacar Maïga

Professeur de Toxicologie à la FMPOS

Directeur Adjoint de la Pharmacie et du Médicament (DPM)

Nous avons été honorés de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de faire partie du jury.

Cher Maître votre simplicité nous a beaucoup impressionné.

Veillez accepter l’expression de notre profonde admiration.

A notre Maître et juge, Docteur Saibou Maïga

Pharmacien de l'officine du Point G

Assistant en législation à la FMPOS

Nous avons bénéficié de votre enseignement de qualité. Votre rigueur pour le travail bien fait et votre pragmatisme font de vous un maître respecté.

Que vous soyez remercié de votre condition de bon maître.

A notre Maître et directeur de thèse le Professeur Alou Amadou Keita
Docteur en pharmacie industrielle
Maître de conférence de pharmacie galénique à la FMPOS
Directeur Général par intérim de l'Usine Malienne des Produits Pharmaceutiques

Votre amour pour le travail bien fait, votre désir de valoriser la profession, nous ont guidé vers vous, pour solliciter votre encadrement.

Nous ne saurions oublier l'intérêt que vous avez apporté à notre formation.

Votre simplicité, votre constante disponibilité nous ont beaucoup impressionnés.

Trouvez ici cher maître, notre entière gratitude et soyez assuré de notre reconnaissance éternelle.